

Leucémies et maladies auto-immunes: Syndrome de Sjögren et anémie hémolytique associés à la leucémie lymphoïde chronique

G. LEHNER-NETSCH, M.D., A. BARRY, M.D. et
J.-M. DELAGE, M.D., F.R.C.P.[C], F.A.C.P., Québec, Qué.

DÉPUIS quelques années et surtout depuis les travaux expérimentaux de Schwartz et Bel-dotti,¹ de East, De Sousa et Parrott² et de Mellors³ chez la souris, l'on tente d'associer maladies auto-immunes et atteintes malignes des organes lympho-réticulaires. Miller,⁴ dans une importante revue clinique de cette question, suggère la *possibilité d'une association* entre les immunopathies et les lymphomes malins chez l'homme. Nous désirons présenter deux cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC) où une relation semble exister entre les deux types de maladies: un syndrome de Sjögren (SS) accompagné d'une LLC dans un cas, et une anémie hémolytique à autoanticorps (AHAA) suivie d'une LLC dans l'autre cas.

Après la description du syndrome par Sjögren en 1933, Morgan⁵ en 1954 présentait le SS comme maladie systémique. Les travaux expérimentaux de Chan⁶ ont établi plus tard la nature auto-immunitaire de ce syndrome. Cet auteur a réussi à produire chez le cobaye, par des injections répétées de glandes salivaires homologues accompagnées de l'adjuvant de Freund, une sialadénite analogue à celle du SS de l'homme: envahissement du parenchyme par un infiltrat lymphocytaire et présence d'îlots de cellules myoépithéliales dans les canaux excréteurs des glandes. Sur le plan clinique, Bloch et collaborateurs,^{7, 8} ainsi que Bunim,⁹ ont étudié les aspects immuno-pathologiques de cette maladie et remarqué, dans certains cas, la co-existence d'une atteinte maligne des organes lympho-réticulaires. D'autres grandes séries publiées sur le SS^{10, 11} rapportent quelques cas de lymphomes consécutifs à cette maladie. Il semble donc raisonnable de supposer de prime abord que le SS, tout comme les autres maladies immunes, puisse "prédisposer" aux atteintes lympho-réticulaires malignes.

OBSERVATIONS CLINIQUES

I. *Syndrome de Sjögren*

Nous croyons intéressant de rapporter un cas de LLC succédant à un SS, car jusqu'ici, on n'a

décrit que des réticulosarcomes et une maladie de Waldenström au cours de cette maladie.^{8, 10}

Notre malade, Mme Bo., âgée de 42 ans, souffre depuis 1951 d'une polyarthrite chronique évolutive (PCE). A noter que sa grand-mère souffre aussi d'une PCE grave. Chez Mme Bo., l'arthrite débuta après la naissance de son premier enfant, disparaissant pendant les trois grossesses suivantes pour réparaître après les accouchements. En même temps s'installèrent progressivement une sécheresse des conjonctives et une hypo-salivation avec sécheresse de la muqueuse oro-pharyngée et dysphagie. A cause de l'aggravation de l'arthrite et d'une leucopénie importante, le diagnostic de syndrome de Felty fut porté dans un hôpital extérieur et la malade subit une splénectomie en 1956. Un ganglion mésentérique prélevé à ce moment montrait une lymphadénite chronique avec réticulose sinusale marquée.

De 1963 à 1965, Mme Bo. fut hospitalisée à plusieurs reprises pour diverses manifestations ou complications de sa maladie. Elle nous fut référée en mai 1966. Elle présentait alors tous les symptômes du Sjögren. Depuis 1966, divers tests de laboratoire furent répétés et donnèrent des résultats constants (tableau I). Le test au latex et le R.A. test demeurèrent fortement positifs. Le Coombs direct fut toujours négatif de même que la recherche des agglutinines froides et des cellules L.E. La vitesse de sédimentation globulaire ne s'éleva jamais au-dessus de 30 mm après une heure. La protéinémie était élevée (8 g %) et l'électrophorèse révéla constamment des gamma-globulines entre 30 et 40%. Le complément total dosé lors d'une crise donna 78 unités, pour un témoin de 99 unités. Le C₃ était à 143 unités. L'hémoglobine resta toujours dans les limites normales de même que les plaquettes. La leucocytose varia de 6,000 à 17,000 et les lymphocytes de 65% à 92%. Durant cette période, la moelle osseuse, jamais riche mais de densité modérée, se montra constamment infiltrée par 30 à 60% de lymphocytes, avec présence de prolifères et de quelques lymphoblastes. Devant la constance et l'importance de la lymphocytose sanguine et médullaire, le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique fut ajouté, en 1966, à celui de syndrome de Sjögren. Au début, le traitement ne visa qu'à suppléer au déficit des glandes salivaires et lacrimales et à soulager l'arthrite. Connaissant le danger de l'emploi des corticostéroïdes pour la cornée dans le SS, on s'abstint de tout traitement hormonal de cette nature. Plus tard, on soumit la malade à un traitement au chlorambucil à raison de 8 mg par jour pendant deux mois, puis de 6 mg par jour pendant deux autres

Travail du laboratoire d'Hématologie, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec, Québec.
Les demandes de tirés-à-part doivent être adressées au: Dr Agathe Barry, Hôpital du St-Sacrement, 1050 Chemin Ste-Foy, Québec 6, Québec.

TABLEAU I.

Mme Bo.	Syndrome de Sjögren				Sang		Moelle				Traitement
	PCE	Siala-dénite	Kérato-conjon-tivite	Etat dépressif	Leuco-cytes mm ³	Lympho-cytes %	Lignée lymphoïde				
							Densité	Lympho-cytes %	Prolym-phocytes %	Lympho-blastes %	
Mai 1966	+++	+++	+++	+++	13,400	91	Modérée	58,5	3,5	0,5	Symptomatique
Janv. 1967	+++	+++	+++	+++	10,000	92	Pauvre	68	3	--	Chlorambucil 8 mg/jour
Mars 1967	+	+	+++	+++	4,100	66					Chlorambucil 6 mg/jour
Juin 1967	+	0	+++	++	4,400	86					Chlorambucil 4 mg 3/sem.
Sept. 1967	0	0	++	+	4,000	68					Chlorambucil 4 mg 3/sem.
Déc. 1967	0	0	++	0	3,700	74					Chlorambucil 4 mg 3/sem.
Avril 1968	0	0	++	0	4,550	62	Pauvre	44,5	--	--	Azathioprine 100 mg/jour intermittente
Juin 1968	0	0	++	0	3,850	60					Chlorambucil 4 mg 3/sem.
Août 1968	+	0	++	0	3,550	42					Chlorambucil 4 mg 3/sem.
Oct. 1968	0	0	++	0	5,400	19					Azathioprine 50 mg/jour
Déc. 1968	+	0	++	0	4,900	29					Azathioprine 50 mg/jour
Fév. 1969	0	0	++	0	3,900	25					Meticorten 5 mg/jour Azathioprine 50 mg/jour Meticorten 5 mg q. 2 jours

La gravité des symptômes est graduée de + à ++++.

mois, suivi d'une dose d'entretien de 4 mg trois fois par semaine. Depuis janvier 1968, la malade reçoit de façon intermittente azathioprine 50 à 100 mg par jour (tableau I). Sous ce traitement, la leucocytose s'est abaissée et se maintient entre 2000 et 4500 et la lymphocytose s'est abaissée à des taux normaux. La moelle osseuse devenue pauvre, montre maintenant une lymphocytose et une normoblastose résiduelles. Depuis le traitement au chlorambucil deux symptômes importants se sont beaucoup améliorés: l'arthrite d'une part et l'état des muqueuses oropharyngées d'autre part. Enfin, l'état psychique de la malade est satisfaisant. Seule persiste la sécheresse des glandes lacrimales. En résumé, nous avons vu une LLC s'installer chez une malade souffrant d'un SS. L'administration de chlorambucil a amélioré non seulement le tableau sanguin mais aussi les symptômes de la maladie associée.

Le cas présenté serait, à notre connaissance, le premier cas de SS associé à une LLC. Cependant, un cas analogue mais différent du nôtre en plusieurs points a été publié par Sage et Forbes.¹² Bloch et collaborateurs⁸ ont suggéré qu'un traitement radiologique des glandes salivaires affectées par le SS pouvait provoquer une maladie maligne du système lymphoréticulaire. Dans l'histoire de notre malade, il n'y a jamais eu un tel traitement. Non seulement le SS mais aussi l'état post-splénectomique peuvent s'accompagner d'une lymphocytose sanguine, mais la lymphocytose du SS ne dépasse généralement pas 50%. Selon Lipson, Bayrd et Watkins,¹³ le tableau sanguin post-splénectomique montre souvent une lymphocytose relative ou absolue, quoique des taux supérieurs à 50% soient plutôt rares. Par contre ni dans le SS pur, ni après splénectomie, il n'y a de forte infiltration de la moelle osseuse par des lymphocytes, avec présence de lymphoblastes comme chez notre malade. De plus, dans notre cas, avant le traitement au chlorambucil, la lymphocytose varia pendant trois ans entre 65 et 92% avec une leucocytose supérieure à 6000 par mm³.

Font, Yanoff et Zimmerman¹⁴ rapportent un cas de Sjögren avec 4% de plasmocytes dans la moelle osseuse. L'augmentation des gammaglobulines telle que rencontrée dans le SS est caractéristique des maladies auto-immunes. Chez notre malade, l'hypergamma-globulinémie est demeurée constante (30-34%) même après l'apparition de la LLC. De même, le R.A. test est demeuré fortement positif, contrairement à ce qui fut observé dans le cas de Talal et Bunim¹⁰ où le R.A. facteur est disparu lorsqu'un réticulosarcome est venu compliquer le Sjögren.

Le deuxième point intéressant de cette observation concerne le traitement. Les traitements du SS sont restés jusqu'ici inefficaces.^{15, 16} Les essais d'hydrochloroquine à doses élevées comportent à la longue le danger de toxicité, spécialement dans une maladie d'une telle chronicité. Les corticostéroïdes, on l'a vu, comportent un certain danger dans le Sjögren car, en plus de leurs effets métaboliques, ils peuvent provoquer des ulcérations de la cornée et aussi aggraver les troubles psychiques pré-existants. Si l'on considère que le SS est marqué par une forte infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrimales, un essai avec des cytotoxiques qui sont aussi des immunosuppresseurs, semble logique même dans les cas non compliqués d'une maladie du type des lymphomes. C'est ce qui nous a poussés à utiliser le chlorambucil chez notre malade. Or, les deux effets possibles de ce médicament se sont manifestés, puisque nous avons vu régresser les principaux symptômes du SS à mesure que s'améliorait la formule sanguine et que décroissait la lymphocytose médullaire.

II. Anémie hémolytique à auto-anticorps

Notre deuxième cas illustre les rapports existant entre leucose lymphoïde chronique et anémie hémolytique auto-immune. Le début clinique et cytologique fut tout-à-fait atypique.

TABLEAU II.

Mme Be.	Sang						Moelle				Coombs'		Traitement
	Lignée lymphoïde						Lignées				Di-rect	Indi-rect	
	Hémo-globine %	Réticu-lycytes %	Leuco-cytes mm ³	Lympho-cytes %	Lympho-blastes %	Den-sité	Normo-blastique %	Myé-loïde %	Lympho-cytes %	Lympho-blastes %			
Oct. 1962	4.0	50.0	27,000	17.0	2.5	Riche	45	21	4	27	+	+	Transfusions—Prednisone 50 mg—5 mg/jour
Fév. 1963	10.3	12.0	14,100	14.0	0	Pauvre	46	46	3	—	+	0	Méthandrostérolone—Prednisone 5 mg/jour—Vitamine D
Oct. 1963	12.3	4.2	7,700	35.0	0	—	—	—	—	—	0	0	Prednisone 5 mg/jour
Mars 1966	11.6	6.9	5,600	41.5	0	—	—	—	—	—	—	—	Prednisone 5 mg/jour
Oct. 1966	7.0	58.0	11,800	80.0	2	Assez riche	16	8	64	3	+	0	Chlorambucil 10 mg/jour Prednisone 5 mg/jour Transfusions
Oct. 1967	12.1	3.5	6,500	11.5	0	Assez riche	37	47	9.3	—	0	0	Chlorambucil 4 mg/2 sem. Prednisone 5 mg/jour
Fév. 1968	12.9	2.5	2,950	15.0	0	—	—	—	—	—	—	—	Chlorambucil 4 mg/2 sem. Prednisone 5 mg/jour
Sept. 1968	12.6	4.6	3,200	19.0	0	—	—	—	—	—	0	0	Prednisone 5 mg/jour
Déc. 1968	11.8	1.6	3,800	20.0	0	Modérée	20	37	31	9	0	0	Chlorambucil 4 mg/jour Prednisone 5 mg/jour
Fév. 1969	11.9	—	3,400	60.0	0	—	—	—	—	—	—	—	Chlorambucil 4 mg/jour Prednisone 5 mg/jour

Le 18 octobre 1962, Mme Be., âgée de 70 ans, nous était référée pour anémie grave et ictère ayant débuté six semaines auparavant. L'examen physique ne révélait aucune hypertrophie hépatique, splénique ou ganglionnaire. A ce moment, l'hémoglobine était à 4 grammes et la leucocytose à 27,100 avec décompte différentiel normal (tableau II). Un peu plus tard apparaissaient dans le sang, quelques éléments myéloïdes immatures de même que 2.5% de leucoblastes, sans lymphocytose. La moelle osseuse, de bonne densité, montrait une hyperplasie normoblastique et des leucoblastes lymphoïdes. Le Coombs direct et indirect était positif et les agglutinines froides incomplètes positives à 1/200, à la concentration de 3 volumes de sérum pour un volume de globules rouges. Le test de Crosby était négatif ainsi que le test de Ham. La survie des G.R. faite par la méthode isotopique au⁵¹Cr était de six jours pour une demi-vie normale de 28 jours, et les comptages externes indiquaient une forte séquestration des G.R. dans la rate, sans participation hépatique. La malade refusa la splénectomie. Sous transfusions et corticostéroïdes (prednisone,* 50 mg par jour), l'hémoglobine remonta peu à peu. La réticulocytose est toujours demeurée élevée, indiquant la persistance d'un certain degré d'hémolyse. Après trois mois de traitement aux corticostéroïdes, les leucoblastes avaient disparu de la moelle et la lymphocytose médullaire n'était que de 3%. Le Coombs direct était toujours positif alors que le Coombs indirect était négatif. L'identification de l'anticorps révéla un anti-e incomplet. Etant donné une forte ostéoporose, on ajouta aux stéroïdes du méthandrostérol et de la vitamine D. L'anémie diminua au point que la malade put se passer de transfusions et se porta très bien pendant près de trois ans.

En octobre 1966, un écrasement vertébral par ostéoporose et une rechute de l'hémolyse ramenèrent la malade à l'hôpital. A l'anémie s'ajoutait cette fois une importante lymphocytose sanguine et médullaire (tableau II). Le Coombs direct demeurait

positif. La protéinémie totale était à 5.7 g % avec un taux de gamma-globulines, à l'électrophorèse, se situant à la limite inférieure de la normale, soit 9.3%. A la suite d'un traitement aux corticostéroïdes à faible dose (prednisone 5 mg par jour) et au chlorambucil 10 mg par jour, l'hémolyse cessa et le myélogramme fait en novembre était normal. En février 1968, l'hémoglobine était à 12 g % sans transfusion, les plaquettes normales, la leucocytose à 3000 avec décompte différentiel normal et le Coombs direct négatif. Depuis décembre 1968 cependant la malade est en rechute hématologique de sa LLC sans hémolyse associée ni atteinte clinique.

Quelques cas ont été décrits¹⁷ de LLC avec anémie hémolytique auto-immune et abaissement des gamma-globulines. En général, l'hémolyse est tardive et survient comme complication de la LLC. Geller¹⁸ présente comme une rareté un cas de LLC avec quelques lymphocytes jeunes et anémie hémolytique où une rémission complète fut obtenue par un traitement à l'ACTH à très fortes doses, combiné à la radiothérapie. Au début de son évolution, notre malade présentait un tableau ambigu d'infiltration médullaire par des leucoblastes lymphoïdes évoquant le diagnostic de leucose aiguë, mais avec un tableau clinique d'anémie hémolytique. L'image médullaire devait se normaliser rapidement sous corticothérapie pour ne laisser pendant trois ans et demi qu'un aspect d'AHAA. Ce n'est qu'en 1966 que devait se révéler le tableau clinique et cytologique d'une LLC indiscutable.

DISCUSSION ET RÉSUMÉ

Nos deux observations ajoutent peu, numériquement, aux nombreux travaux^{12, 18-27} qui ont été consacrés aux rapports existant entre maladies auto-immunes et néoplasies. Toutefois, elles présentent des caractères particuliers qu'il nous est apparu utile de signaler:

*Méticorten 50 mg, gracieusement fourni par la Maison Schering.

1. Dans notre premier cas (SS associé à une LLC) et dans notre deuxième cas (AHAA et LLC), le traitement spécifique du syndrome lymphoprolifératif a amené une régression des symptômes de la maladie associée, importante pour le SS, complète pour le cas d'AHAA.

2. Dans nos deux observations, le tableau cytologique n'est pas parfaitement typique d'une LLC (tableaux I et II). Chez Mme Bo. (SS et LLC), la lymphocytose est faite d'éléments mûrs, mais on observe constamment dans la moelle une discrète lymphoblastose ne dépassant jamais 3%. Il s'agit d'un phénomène peu fréquent dans la LLC, à vrai dire pas caractéristique. Une prolifération lymphoblastique marquée (27% au premier myélogramme) a pu donner le change chez Mme Be. (AHAA et LLC) pour une leucose aiguë au tout début de son évolution. Trois mois plus tard, le myélogramme était normal et la leucoblastose ne devait plus reparaitre, même après que l'aspect cytologique d'une LLC typique se fut installé. La lymphoblastose faible mais constante dans le premier cas, bruyante mais passagère dans le deuxième, mérite d'être signalée.

Parmi les importantes études consacrées à l'aspect clinique et aux travaux expérimentaux sur la question, nous retiendrons d'abord les publications de Miller⁴ et de Pirofsky.²⁶ Miller conclut que s'il existe un lien entre maladies auto-immunes et susceptibilité aux néoplasies, la maladie auto-immune devrait précéder l'atteinte néoplasique et le traitement de l'une influencer l'autre. C'est ce qui s'est produit chez nos deux malades. Pirofsky, dans son étude d'anémies hémolytiques à auto-anticorps associées à des néoplasies du système réticulo-endothélial, suggère qu'une modification des cellules immunocompétentes par un virus ou par mutation pourrait expliquer à la fois l'auto-hémolyse et la néoplasie du système réticulo-endothélial. Du côté expérimental, les travaux de Schwartz et Beldotti,¹ de East et collaborateurs² et de Mellors³ suggèrent que les anomalies immunologiques précèdent les néoplasies. Ces auteurs ont produit chez la souris une maladie immunologique suivie d'une prolifération intense des cellules lympho-réticulaires de tous les organes lymphoïdes.

La précession d'une maladie sur l'autre, dans les cas d'associations pathologiques, ne nous semble pas un problème de première importance. Il suffit d'admettre qu'une même modification cellulaire suivie de la prolifération de clones devenus anormaux, puisse conduire soit à une néoplasie seule ou une maladie immunologique seule, soit à l'association des deux anomalies. Dans un travail récent, Good²⁸ émet l'hypothèse que les phénomènes d'auto-immunité et les néoplasies pourraient être des manifestations d'une même anomalie du système lympho-réticulaire, inscrite dans le potentiel génétique de l'individu, ou acquise plus tard dans la vie. L'anomalie de ce système lympho-réticulaire amènerait un affaiblissement de sa fonction essentielle qui consiste à distinguer entre ce qui appartient à l'organisme propre et ce qui lui est étranger. Ainsi pourrait se comprendre le fait que l'organisme, dans les maladies telles que l'AHAA ou le SS, en vient à traiter en étrangères ses propres cellules et donc à chercher à les éliminer.

Dans la néoplasie, qui est essentiellement le fait de la prolifération désordonnée des cellules d'une même variété, le défaut de régulation se produit dans un autre sens. Ici, l'organisme laisse proliférer, sans être capable de les éliminer, des cellules qui se comportent en agresseurs, dérangeant l'architecture normale des tissus et s'étendant bien au-delà, en nombre et dans le lieu, des limites que leur assigne l'homéostasie normale. L'association si fréquente de néoplasies lymphoïdes et de maladies auto-immunes nous force à impliquer un même trouble fondamental du système régulateur que constitue le système lympho-réticulaire.

L'anomalie qui déclenche des réactions en apparence si opposées a-t-elle vraiment une origine unique, un mécanisme déclenchant identique? C'est là un des nombreux problèmes que l'immunologie cancérologique doit envisager.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHWARTZ, R. S. ET BELDOTTI, L.: *Science*, 149: 1511, 1965.
- EAST, J., DE SOUSA, M. A. B. ET PARROTT, D. M. V.: *Transplantation*, 3: 711, 1965.
- MELLORS, R. C.: *Blood*, 27: 435, 1966.
- MILLER, D. B.: *Ann. Intern. Med.*, 66: 507, 1967.
- MORGAN, W. S.: *New Eng. J. Med.*, 251: 5, 1954.
- CHAN, W. C.: *J. Path. Bact.*, 88: 592, 1964.
- BLOCH, K. J. et al.: *Arthritis Rheum.*, 3: 287, 1960.
- BLOCH, K. J. et al.: *Medicine (Balt.)*, 44: 187, 1965.
- BUNIM, J. J.: *Ann. Rheum. Dis.*, 20: 1, 1961.
- TALFAL, N. ET BUNIM, J. J.: *Arthritis Rheum.*, 6: 302, 1963 (extrait).
- Idem*: *Amer. J. Med.*, 36: 529, 1964.
- SAGE, R. E. ET FORBES, I. J.: *Blood*, 31: 536, 1968.
- LIPSON, R. L., BAYRD, E. D. ET WATKINS, C. H.: *Amer. J. Clin. Path.*, 32: 526, 1959.
- FONT, R. L., YANOFF, M. ET ZIMMERMAN, L. E.: *Ibid.*, 48: 365, 1967.
- HEATON, J. M.: *Amer. J. Ophthal.*, 55: 983, 1963.
- Leading Article: *Brit. Med. J.*, 3: 260, 1967.
- PISCIOTTA, A. V., JERMAIN, L. F. ET HINZ, J. E.: *Blood*, 15: 748, 1960.
- GELLER, W.: *Arch. Intern. Med. (Chicago)*, 114: 444, 1964.
- CROSBY, W. H., VULLO, C. ET GARRIGA, S.: *Blood*, 18: 220, 1961.
- WASI, P. ET BLOCK, M.: *Ibid.*, 17: 597, 1961.
- DAMESHEK, W., SCHWARTZ, R. ET OLINER, H.: *Ibid.*, 17: 775, 1961.
- DREYFUS, B. et al.: *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, 1: 771, 1961.
- FUDENBERG, H. ET SOLOMON, A.: *Vox Sang.*, 6: 68, 1961.
- PENGBELLY, C. D. R. ET WILKINSON, J. F.: *Brit. J. Haemat.*, 8: 343, 1962.
- MILLER, D. G.: Hodgkin's disease, lymphosarcoma, and chronic lymphocytic leukemia. Dans: *Immunological diseases*, rédigé par M. Samter et al., Little, Brown & Co. Inc., Boston, 1965, p. 372.
- PIROFSKY, B.: *Ann. Intern. Med.*, 68: 109, 1968.
- FUDENBERG, H. H.: *Arthritis Rheum.*, 9: 464, 1966.
- GOOD, R. A.: *Hosp. Pract.*, 2: 38, 1967.